

BAB 2

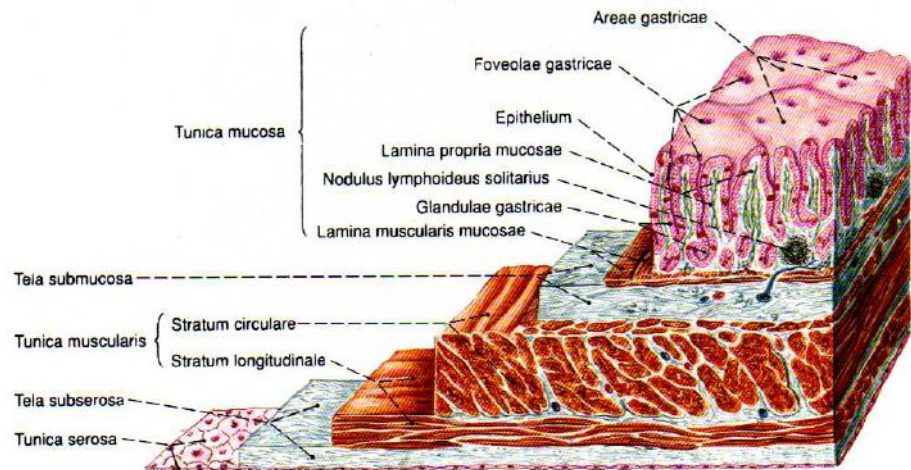
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Gaster (Lambung)

2.1.1 Anatomi Gaster Manusia

Lambung adalah organ berongga besar menyerupai kantung dalam di rongga peritoneum yang terletak di antara esofagus dan usus halus. Dalam keadaan kosong lambung menyerupai tabung bentuk J, dan bila penuh, berbentuk seperti buah pir raksasa. Lambung terdiri dari antrum kardia (kelanjutan dari esofagus), fundus besar seperti kubah, korpus dan pylorus (Price & Wilson, 2006).

Gaster memiliki dinding anterior dan posterior dengan curvatura minor terletak di sisi kanan, sedangkan curvatura major di sisi kiri. Dinding gaster terdiri atas tiga tunika muskularis namun tidak ditemukan secara konsisten di semua regio gaster. Lapisan longitudinal eksterna berbatasan dengan lapisan sirkular. Sedangkan lapisan yang paling dalam terdiri atas serat otot oblik yang semakin menghilang menuju curvatura minor. Dinding gaster terdiri dari tunika mucosa yang dipisahkan dari lapisan tunica muscularis oleh lapisan tela submucosa (Gambar 2.1). Gaster adalah organ intraperitoneal yang permukaan luarnya ditutupi oleh peritoneum viscerale sehingga membentuk tunika serosa (Paulsen dan Waschke, 2010).



(Paulsen dan Waschke, 2010)

Gambar 2.1

Gambar potongan melintang lapisan dinding gaster. Lapisan dinding gaster terdiri dari Tunica Mucosa, Tunica Muskularis dan Tunica Mukosa

Vaskularisasi lambung berasal dari arteri gastrica sinistra yang berasal dari truncus coeliacus, arteri gastric dekstra yang merupakan cabang dari arteri hepatica, arteri gastroepiploica cabang dari arteri gastrica duodenalis, arteri gastroepiploica cabang dari arteri gastrica duodenalis, arteri gastromentalis cabang dari arteri splenica, dan arteri gastrica breves cabang dari distal arteri splenica (Gambar 2.2) (Moore *et al.*, 2014).

Vena-vena lambung mengikuti arteri-arteri yang sesuai dengan letak dan lintasan. Vena gastrica dekstra dan vena-vena gastrica sinistra membawa darah kembali ke dalam vena porta hepatis. Vena gastrica breves dan vena gastromentalis membawa isinya ke vena splenica yang bersatu dengan vena mesentrika superior untuk membentuk vena porta hepatis. Vena gastromentalis dekstra bermuara dalam vena mesentrika superior (Gambar 2.3) (Moore *et al.*, 2014).

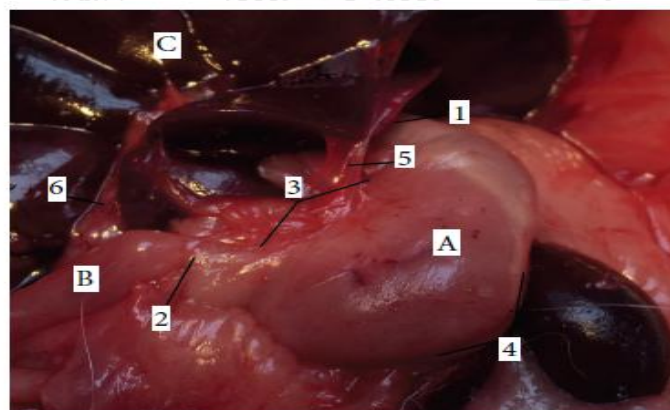
2.1.2 Anatomi Gaster Tikus Putih (*rattus norvegicus strain wistar*)

Lambung tikus terletak di bagian kiri rongga perut, setinggi torakal terakhir dan lumbal pertama dari vertebrae. Lambung tikus berukuran besar, berbentuk kantung semilunar dan memiliki berat antara 3,90 hingga 8,50 g. Lambung mewakili sekitar 1,8% dari berat total berat tubuh. Bagian kiri dari lambung adalah bagian jantung (*pars cardiaca*) dan kanan adalah bagian pilorus (*pars pylorica*). Permukaan lambung bagian atas yaitu facies parietalis melekat dengan diafragma dan kiri dinding perut. Bagian dari permukaan ini ditutupi oleh lobus kiri hati. Bagian bawah, facies visceralis, melekat pada usus. (Vdoviaková *et al.*, 2016).

Lambung memiliki bagian fundus (fundus ventriculi), berupa saccus cecus ventriculi di sisi kiri, dekat bagian jantung (*pars cardiaca*). Lambung tikus berhubungan dengan permukaan visceral hati, dihubungkan oleh ligamen hepatogastric (Lig. Hepatogastricum). Limpa berbatasan dengan curvatura major.

Kedua organ ini menyatu oleh adanya gastrolienale ligamen (lig. gastrolienale). (Vdoviaková *et al.*, 2016).

Tunica mucosa dibagi menjadi dua bagian. Bagian kanan, pars glandularis, tidak tembus cahaya, terdiri dari otot, berdinding tebal, dan berwarna kemerahan berisi bagian fundus dan pilorus. Bagian ini termasuk kelenjar gaster (cardiac, gaster, dan pilorus). Kelenjar cardiac berada di belakang bagian yang tak berglandula. Terdapat bidang sempit dari kelenjar cardiac tepat disamping garis transisional dari membran mukus. Kelenjar pilorus hanya terdapat pada zona disekitar bagian kanan dari lambung, disekeliling pilorus. Permukaan antara dua kelompok kelenjar ini ditutupi oleh kelenjar gaster yang sesungguhnya, pada bagian corpus gaster. Bagian kiri, pars nonglandularis, tembus cahaya dan berdinding tipis. Membran mukus ini merupakan kelanjutan dari nonglandular membran mukus dari esofagus. Bagian ini digunakan untuk tempat penyimpanan dan proses pencernaan makanan.

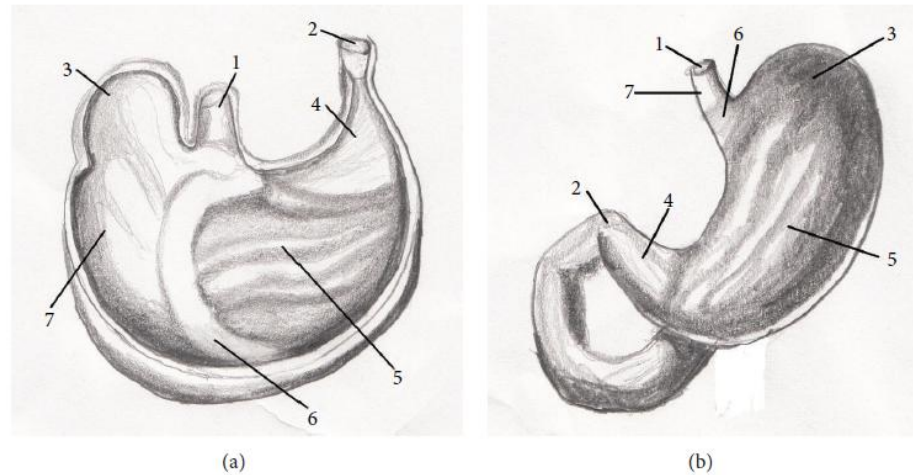


(Vdoviaková *et al.*, 2016).

(Vdoviaková *et al.*, 2016)

Gambar 2.2

Morfologi dari lambung tikus (*facies parietalis*). 1: *pars cardiaca*, 2: *pars pylorica*, 3: *curvatura ventriculi minor*, 4: *curvatura ventriculi major*, 5: *lig. hepatogastricum*, 6: *ductus hepaticus communis*, A: *ventriculus (facies parietalis)*, B: *duodenum*, and C: *facies visceralis hepatis*.



(Vdoviaková *et al.*, 2016)

Gambar 2.3

Perbandingan anatomi dari membran mukus pada tikus dan manusia. 1: *pars cardiaca*, 2: *pars pylorica*, 3: *fundus ventriculi*, 4: *glandulae pyloricae*, 5: *glandulae gastricae propriae*, 6: *glandulae cardiaca*, 7: *pars nonglandularis*, (a) lambung tikus (*facies visceralis*), dan (b) lambung manusia (*paries anterior*).

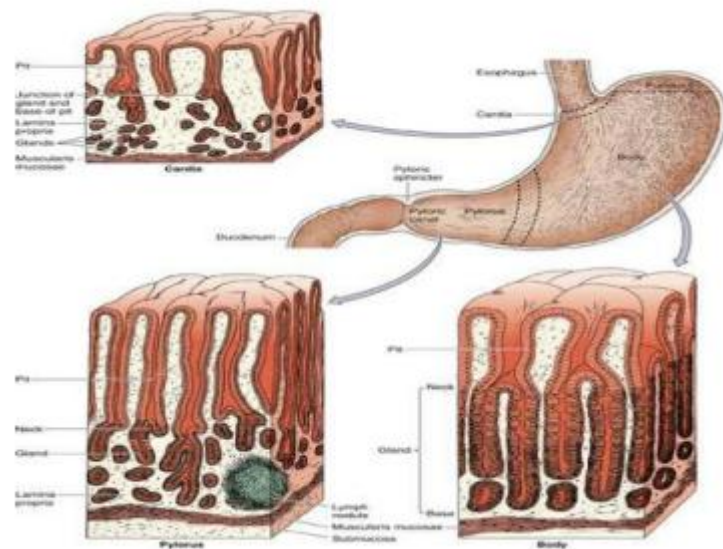
2.1.3 Histologi Gaster Manusia

Lambung merupakan organ yang memiliki kelenjar endokrin-eksokrin yang mencerna makanan dan mensekresi hormon (Junqueira *et al.*, 2007). Pada pemeriksaan mikroskopis dapat dibedakan menjadi empat daerah: kardia, fundus, korpus dan pilorus. Bagian fundus dan korpus memiliki struktur mikroskopis yang identik, sehingga secara histologi hanya ada tiga daerah. Mukosa dan submukosa lambung yang tidak diregangkan tampak makanan, maka lipatan ini akan merata (Junqueira *et al.*, 2007).

Mukosa gaster terdiri dari epitel selapis silindris yang berinvasi ke dalam lamina propria. Invasi yang terbentuk akan membentuk jutaan gastric pit atau lembah dan tiap lembah memiliki permukaan yang terbuka ke lumen gaster. Terdapat sel mukosa permukaan yang ada pada epitel selapis columnar gaster. Sel ini akan menyekresi cairan yang memiliki viskositas tinggi dan ketebalan yang akan membentuk lapisan mukosa pada gaster yang kaya akan ion bikarbonat dan berfungsi untuk memproteksi lapisan mukosa dari efek abrasi makanan intraluminal dan efek korosi dari cairan gaster (kaya akan HCl). Di dalam lembah yang terbentuk dari gastric pit terbentuk kelenjar yang berbentuk tubular yang berasal dari ekstensi lamina propria (Mescher, 2013).

Kardia dan pilorus terletak di ujung gaster yang berlawanan. Kardia merupakan pintu masuk gaster. Pada daerah kardial terdapat kelenjar kardial. Sedangkan pilorus merupakan daerah paling bawah gaster. Di kardial, foveola gastrica dangkal, sedangkan di pilorus, foveola gastrica dalam. Namun kelenjar gastrik di kedua daerah ini gambaran histologinya sama, yaitu penghasil mukus (Eroschenko, 2010).

Lamina propria di daerah fundus dan korpus terisi kelenjar lambung. Penyebaran sel-sel epitel pada kelenjar lambung tidak merata. Bagian leher terdiri atas sel-sel pra kembang dan sel mukosa leher, sedangkan bagian dasar kelenjar mengandung sel parietal (oksitik), sel zimogen (chief cell) dan sel enteroendokrin. Sel parietal berupa sel bulat atau berbentuk piramid, dengan satu inti bulat ditengah, dengan sitoplasma yang sangat eosinofilik dan membentuk kanalikulus intraseluler (Junqueira *et al.*, 2007).



(Junqueira *et al.*, 2007)

Gambar 2.4
Potongan melintang lambung

2.1.4 Histologi Anatomi Gaster Tikus Putih (*rattus norvegicus strain wistar*)

Gaster tikus dibagi menjadi bagian *non-glandular* pada bagian proksimal dan kelenjar pada bagian distal yang dipisahkan oleh lipatan dari mukosa *non-glandular*. Dinding gaster terdiri dari mukosa, bubmukosa, muskularis, dan serosa. Mukosa dari bagian *non-glandular* memiliki lipatan-lipatan dan dilapisi oleh epitel skuamosa berlapis terkeratinisasi. Mukosa bagian kelenjar juga memiliki lipatan-lipatan namun lebih tebal. Di bagian distal, epitel skuamosa berlapis terkeratinisasi bertransisi menjadi epitel kolumnar sederhana (Chandana *et al.*, 2013).

Kelenjar *cardia* dari gaster tikus terletak pada pertemuan antara bagian depan gaster dengan bagian kelenjar gaster. Kelenjar *cardia* bercabang membentuk tubular melingkar yang terdiri dari sel-sel yang

mensekresi mukus dan sedikit *chief* sel. Bagian fundus adalah bagian yang besar, terletak antara bagian *cardia* dan pilorus. Kelenjar gaster sendiri merupakan tubular sederhana dan lebih panjang dibandingkan dengan tubular kelenjar *cardia* (Chandana *et al.*, 2013).

Terdapat empat jenis sel yang ada pada gaster tikus. Sel parietal berbentuk piramid dan merupakan sel yang terbesar diantara keempatnya, dengan rata-rata diameter $14.3 \pm 2.58 \mu$. Sel parietal ini dominan terletak pada dua pertiga bagian bawah lamina propria. *Chief* sel dominan terletak pada sepertiga bagian dari kelenjar gaster. *Chief* sel cenderung lebih kecil bila dibandingkan dengan sel parietal, dengan rata-rata diameter $6.38 \pm 0.43 \mu$. Sitoplasmanya basofilik dengan inti bulat yang berada di dasar sel. Mukus sel berbentuk kuboid hingga kolumnar (Chandana *et al.*, 2013).

2.1.5 Fisiologi Gaster Manusia

2.1.5.1 Sekresi Asam Lambung

Sel parietal yang terdapat pada kelenjar oksintik di fundus dan korpus lambung adalah sumber produksi asam lambung. Sel parietal memiliki kemampuan dalam mengatur keasaman atau konsentrasi ion hidrogen (Guyton, 2006).

Reseptor H-2, sebuah subtype reseptor histamin, ditemukan oleh Sir James Black pada tahun 1971, sebagai mediator penting dalam asam lambung. Reseptor histamin berada pada lapisan basolateral dan sel parietal. Adanya histamin pada reseptor H-2 akan mengaktifasi adenilsiklase dan terjadi peningkatan konsentrasi cyclic-adenosin monophosphate (c-AMP) intraselular. Peningkatan konsentrasi c-AMP

mengaktifasi pomaprotein (hidroksida kalium ATP-ase) pada sel parietal untuk mensekresi ion hidrogen (H^+) menggantikan posisi ion kalium (K^+) (Guyton, 2006).

2.1.5.2 Ketahanan Mukosa Lambung

Menurut Enaganti (2006) ketahanan mukosa lambung (sering disebut sitoproteksi) memegang peranan untuk mempertahankan integritas mukosa lambung dari bahan berbahaya (faktor agresif) secara endogen yaitu asam klorida, pepsin dan garam empedu, maupun secara eksogen seperti obat, alkohol dan bakteri. Sistem pertahanan tersebut terdiri atas:

a. Mukus dan Bikarbonat (mucous barrier)

Pada mukosa lambung dan duodenum diproduksi mukus (glikoprotein) dan bikarbonat. Lapisan mukus ini melapisi permukaan mukosa dengan tebal 2-3 kali tinggi sel epitel permukaan. Mukus dan bikarbonat berfungsi melindungi mukosa terhadap pengaruh asam dan pepsin, empedu dan zat perusak luar. Salisilat dan analgetik non steroid lain dapat merusak lapisan mukus ini (Robbins dkk, 2007).

b. Resistensi Mukosa

Faktor yang berperan disini adalah daya regenerasi sel (cell turn over), potensial listrik membran mukosa dan kemampuan penyembuhan luka. Cairan empedu dan salisilat dapat menurunkan potensial listrik membran mukosa. Kerusakan atau kehilangan sel akan segera dikompensasi dengan mitosis sel, sehingga keutuhan permukaan mukosa dipertahankan (Enaganti, 2006).

Faktor endogen yang mempengaruhi adalah peran sel PMN itu sendiri sebagai komponen respon inflamasi. Pada saat terjadi jejas, terdapat influks sel PMN dalam jumlah yang sangat banyak. Sel PMN selain berfungsi sebagai sistem imun yang membersihkan debris dan luka, ia juga berfungsi untuk memberikan sinyal bahwa fase inflamasi dapat dilanjutkan ke fase penyembuhan luka. Sel PMN akan mengalami apoptosis setelah selesai melakukan fungsinya pada lokasi jejas (Wilgus, 2013). Secara umum, fase inflamasi yang ditandai dengan aktivitas neutrofil ini sendiri berlangsung selama beberapa hari sebelum menuju fase selanjutnya yaitu fase proliferasi yang berlangsung selama 2 minggu. Fase proliferasi ini melibatkan migrasi fibroblas ke lokasi luka yang dipengaruhi oleh faktor pertumbuhan yang dikeluarkan oleh sel inflamasi pada fase inflamasi (Velnar, Bailey, dan Smrkoj, 2009).

Kemampuan proliferasi sel mukosa sangat penting untuk mempertahankan keutuhan mukosa dan penyembuhan lesi mukosa. Pada penderita dengan lesi mukosa akut dalam waktu singkat akan terjadi proliferasi sel untuk menutupi lesi (Johnson dkk, 2007).

c. Aliran Darah Mukosa (mikrosirkulasi)

Aliran darah mukosa yang menjamin suplai oksigen dan nutrisi yang adekuat adalah penting untuk ketahanan mukosa. Setiap penurunan aliran darah baik lokal maupun sistemik akan menyebabkan anoksia sel, penurunan ketahanan mukosa dan memudahkan terjadinya ulserasi (Ramakrishnan & Salnas, 2007).

Penurunan perfusi darah pada mukosa lambung memegang peranan penting dalam patofisiologi ulkus akibat stress (stress ulser) pada syok, sepsis, trauma berat dan sebagainya. Pada orang tua dengan ulkus lambung ternyata disertai arteriosklerosis dan atrofi mukosa, keadaan ini yang mempermudah kerusakan mukosa lambung (Robbins dkk, 2007).

d. Prostaglandin dan Beberapa Faktor Pertumbuhan

Di samping ketiga faktor tersebut diatas, ternyata Prostaglandin (PG) yang dihasilkan mukosa lambung dan duodenum mempunyai peranan penting dalam ketahanan mukosa (efek sitoprotektif). Peranan PG tersebut antara lain meningkatkan sekresi mukus dan bikarbonat, mempertahankan pompa sodium, stabilisasi membran sel dan meningkatkan aliran darah mukosa. Komponen lain yang akan memelihara ketahanan mukosa adalah *epidermal growth factor* (EGF) dan *transforming growth factor alpha* (TGF- α). Kedua peptida ini pada lambung akan meningkatkan produksi mukus dan menghambat produksi asam (Philipson dkk, 2008).

2.1.6 Fisiologi Gaster Tikus Putih (*rattus norvegicus strain wistar*)

Makanan masuk ke lambung melalui esofagus. Lambung berbentuk kantung yang sebagian dari bagiannya ditutupi oleh lobus laterla hepar. Salah satu fungsi dari lambung adalah sebagai penyimpanan makanan sehingga makanan berukuran kecil maupun besar dapat dicerna dan dikonsumsi. Dalam lambung, makanan di lapisi oleh mukus dan protein-protein pencernaan. Sel dari lambung mensekresi protein *splitting enzyme* yaitu pepsin. Enzim ini hanya aktif dalam lingkungan asam. Sel dari lambung juga memproduksi asam hidrokolik yang megaktifasi pepsin.

Otot-otot pada dinding lambung mengaduk makanan, mencampurnya dengan enzim pencernaan yang membantu menghancurkan makanan. Pada saat tersebut, otot sirkuler yang disebut sfingter berada di ujung lambung berperan sebagai pintu keluar yang mencegah makanan langsung keluar ke intestin. (Vdoviaková *et al.*, 2016).

2.2 *Acute erosive gastritis (AEG)*

2.2.1. Definisi

Acute erosive gastritis (AEG) adalah erosi mukosa lambung yang disebabkan oleh kerusakan pertahanan mukosa (DiMarino, 2015). *Acute erosive gastritis (AEG)* terjadi secara akut, yaitu mendadak dan berlangsung secara singkat. Erosi ini dapat mengakibatkan lapisan lambung terkikis, terbentuk ulkus, hingga luka yang dalam. *Acute erosive gastritis (AEG)* berawal dari gastritis yang berkembang menjadi gastritis reaktif. Gastritis reaktif disebut juga gastropati yang dapat diikuti sedikit atau tanpa inflamasi (Jones, 2015).

2.2.2 Etiologi

Penyebab umum dari gastritis erosif biasanya NSAID (*Non Steroid Anti Inflammatory Drug*), alkohol, stres, dan autoimun (gastritis atropik) (DiMarino, 2015). Gastritis erosif disebabkan faktor endogen dan eksogen. Faktor endogen meliputi refluks asam empedu, iskemia karena penurunan suplai darah ke gaster, stres, autoimun dan alergi ; sedangkan faktor eksogen meliputi penggunaan NSAID, konsumsi alkohol, infeksi bakteri seperti *Helicobacter Pylori*, infeksi virus, infeksi jamur, radiasi, dan trauma. Penggunaan NSAID seperti aspirin

bekerja menghambat aktivitas siklooksigenase mukosa gaster yang kemudian akan mengurangi sintesis dan kadar jaringan prostaglandin mukosa gaster sehingga menurunkan kemampuan proteksi gaster. Aspirin juga dinilai mampu menciderai pembuluh darah kecil melalui hambatan prostasiklin atau hambatan sintesis tromboksan. Aspirin melalui efek sodium alisilat, hasil metabolisme aspirin yang ditemukan dalam sirkulasi, bersifat toksis terhadap respirasi mitokondria dan fosforilasi oksidatif sel. Hal ini dapat mengakibatkan cedera sel endotelial dan epitelial (Isselbacher *et al.*, 2014).

2.2.3 Gejala Klinis

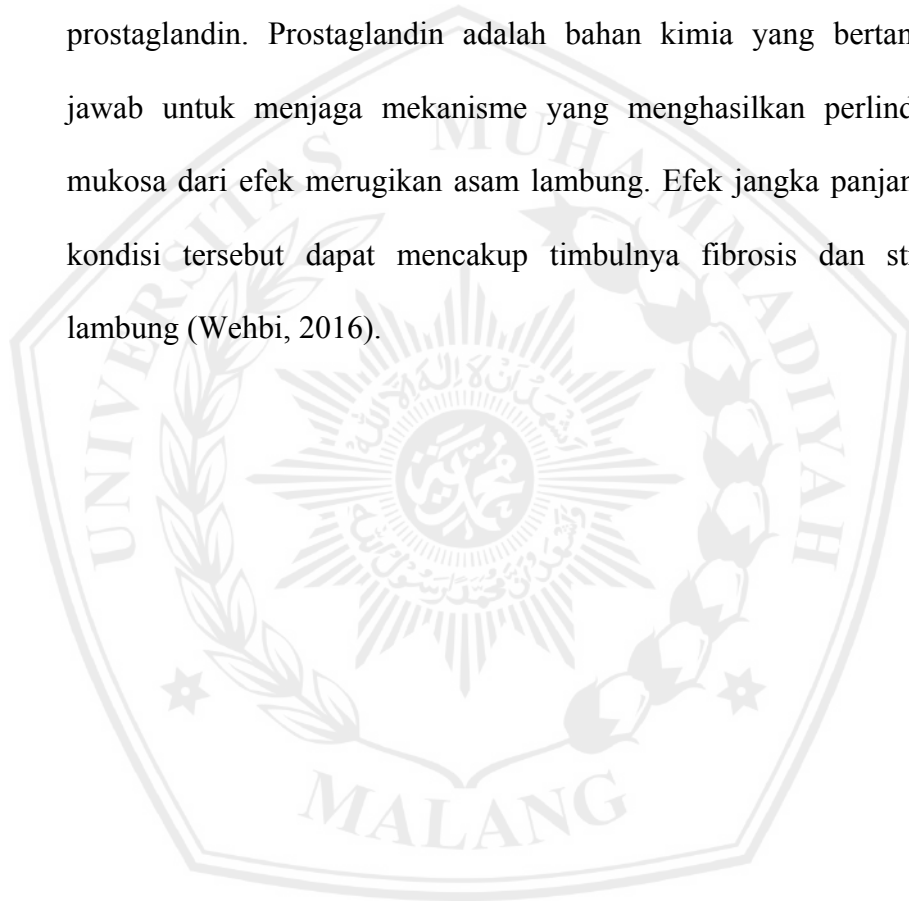
Tanda dan gejala *AEG* sering kali asimtomatik atau tanpa gejala. Namun biasanya terdapat anoreksia, dispepsia, nausea, pendarahan saluran cerna ringan sampai sedang, anemia, dan obstruksi lambung. Dispepsia itu sendiri adalah istilah nonspesifik rasa tidak nyaman di abdomen atas yang naik hingga saluran cerna bagian atas (DiMarino, 2015).

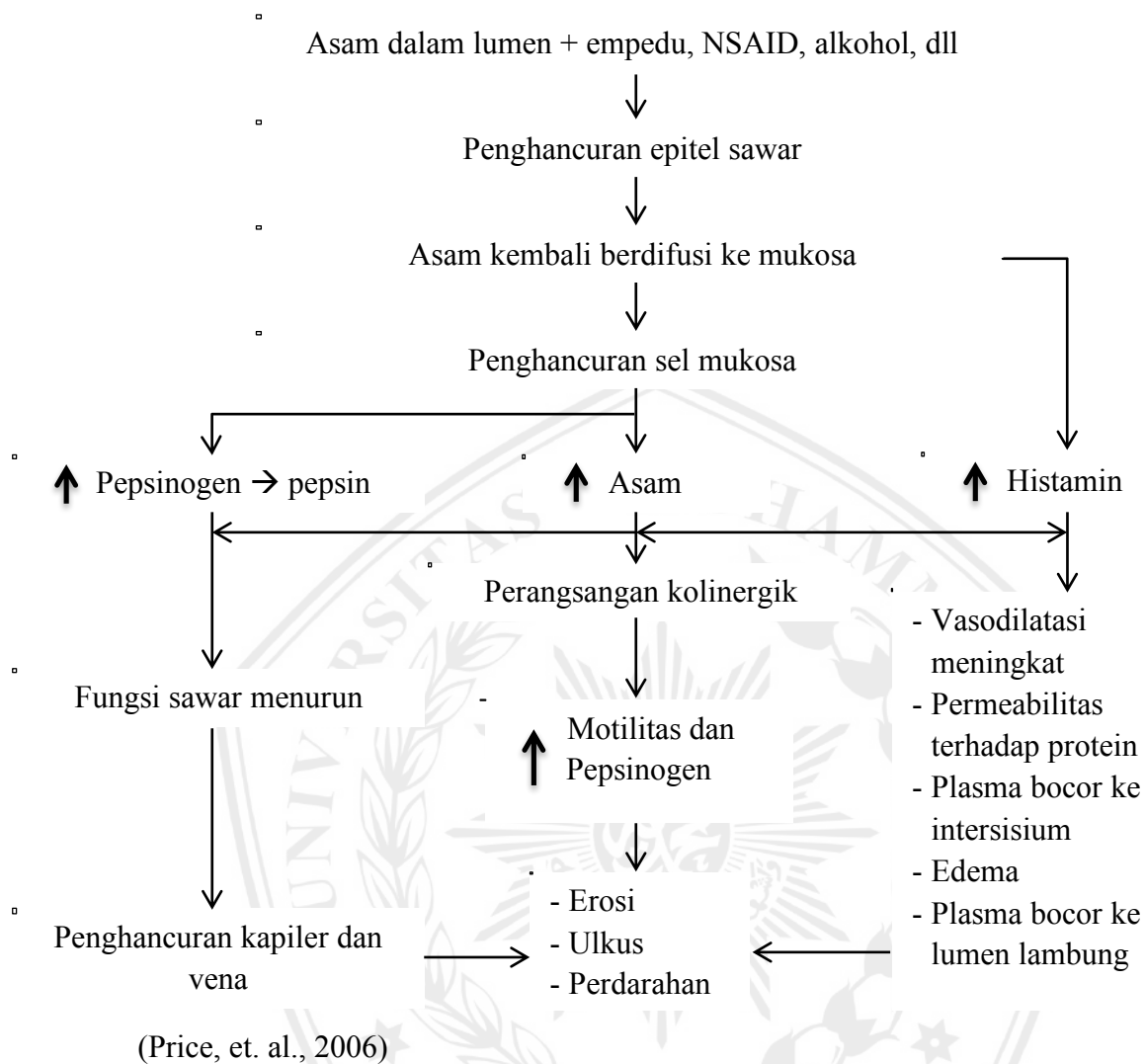
2.2.4 Patofisiologi

Gastritis erosif akut diakibatkan oleh paparan berbagai agen atau faktor yang disebut sebagai gastritis reaktif. Agen atau faktor ini dapat berupa obat NSAID, alkohol, kokain, stres, radiasi, empedu refluks, dan iskemia. Mukosa lambung menunjukkan perdarahan, erosi, dan bisul. NSAID, seperti aspirin, ibuprofen, dan naproxen, adalah agen yang paling umum yang terkait dengan gastritis erosif akut. Hal ini

dihasilkan dari kedua efek oral dan sistemik obat ini, baik dalam dosis terapi atau dalam dosis *supratherapeutic*. (Wehbi, 2016).

Karena gravitasi, agen menempel di *curvatura mayor* lambung yang menjelaskan perkembangan gastritis akut distal atau di dekat kelengkungan yang lebih besar dalam kasus NSAID oral. Namun, mekanisme utama dari cedera adalah pengurangan sintesis prostaglandin. Prostaglandin adalah bahan kimia yang bertanggung jawab untuk menjaga mekanisme yang menghasilkan perlindungan mukosa dari efek merugikan asam lambung. Efek jangka panjang dari kondisi tersebut dapat mencakup timbulnya fibrosis dan striktura lambung (Wehbi, 2016).





Gambar 2.5
Mekanisme Agen Terhadap Kerusakan Mukosa Lambung

Sel-sel dalam mukosa gaster akan mensekresi cairan lambung. Empat komponen mayor dari cairan lambung yaitu HCl, pepsinogen, faktor intrinsic dan mucus. HCl dan pepsinogen berfungsi dalam proses pencernaan protein. Sekresi asam lambung melalui tiga fase sesuai rangsangan. Fase sefalik melalui perangsangan nervus vagus. Fase gastric terjadi pada saat makanan masuk ke dalam gaster, komponen sekresi adalah kandungan makanan, yang merangsang sel G untuk

melepaskan gastrin yang selanjutnya mengaktivasi sel parietal. Fase terakhir, intestinal sekresi asam lambung dimulai pada saat makanan masuk ke dalam usus dan diperantarai oleh adanya peregangan usus dan pencampuran kandungan makanan yang ada.

Asam lambung dan asam empedu, NSAID, dan alcohol merupakan faktor agresif yang dapat mengakibatkan penurunan faktor pertahanan lambung seperti mucus dan bikarbonat. Adanya ketidakseimbangan antara faktor agresif dan faktor ketahanan lambung ini mengakibatkan hancurnya epitel sawar gaster sehingga terjadi difusi balik asam ke mukosa lambung. Difusi balik asam yang terus menerus akan menyebabkan penghancuran pada sel mukosa gaster yang menimbulkan reaksi radang. Reaksi radang menyebabkan dikeluarkannya histamine oleh tubuh dimana akan terjadi peningkatan vasodilatasi, permeabilitas terhadap protein, plasma bocor ke intersisium, edema, dan plasma bocor ke lumen lambung. Reaksi tersebut dapat menyebabkan erosi, ulkus, hingga pendarahan pada lambung. Paparan asam yang terus meningkat merangsang kolinergik sehingga terjadi peningkatan motilitas dan pepsinogen, karena asam lambung sendiri membantu kerja pepsinogen yang diubah menjadi enzim pepsin aktif, sehingga mengakibatkan fungsi sawar gaster menurun dan mencederai pembuluh darah yang dapat mengakibatkan iskemik pada jaringan hingga timbul erosi, ulkus, hingga pendarahan (Price, et. al., 2006).

2.2.5 Komplikasi

Tukak lambung (ulkus peptikum) adalah luka yang melibatkan lapisan perut atau duodenum, bagian pertama dari usus kecil. penggunaan NSAID dan *H. pylori* gastritis meningkatkan kemungkinan mengembangkan tukak lambung. Selain itu dapat juga menjadi gastritis atrofi. Gastritis atrofi terjadi ketika peradangan kronis dari selaput perut menyebabkan hilangnya lapisan perut dan kelenjar. Gastritis kronis dapat berkembang menjadi gastritis atrofi.

Gastritis erosif dapat menyebabkan perdarahan kronis di perut, dan kehilangan darah dapat menyebabkan anemia. Anemia adalah suatu kondisi di mana sel-sel darah merah lebih sedikit atau lebih kecil dari normal, yang mencegah sel-sel tubuh dari mendapatkan oksigen yang cukup. Sel darah merah mengandung hemoglobin, protein kaya zat besi yang memberikan warna merah darah dan memungkinkan sel-sel darah merah untuk mengangkut oksigen dari paru-paru ke jaringan tubuh. Penelitian menunjukkan bahwa *H. pylori* gastritis dan gastritis atrofi autoimun dapat mengganggu kemampuan tubuh untuk menyerap zat besi dari makanan, yang juga dapat menyebabkan anemia. Di samping anemia, *AEG* dapat menyebabkan kekurangan vitamin B12 dan anemia pernisiiosa. Orang dengan gastritis atrofi autoimun tidak cukup menghasilkan faktor intrinsik. Faktor intrinsik adalah protein yang dibuat di perut dan membantu usus menyerap vitamin B12. Tubuh membutuhkan vitamin B12 untuk membuat sel darah merah dan sel-sel

saraf. penyerapan yang buruk dari vitamin B12 dapat menyebabkan jenis anemia yang disebut anemia pernisiiosa (Jones, 2015).

2.3 Aspirin sebagai Induksi *AEG*

Aspirin atau acetyl salicylic acid yang termasuk dalam golongan salisilat merupakan salah satu jenis NSAID yang banyak digunakan pada pengobatan nyeri ringan sampai sedang (Katzung, 2011).

Efek farmakologi aspirin antara lain analgesik (melawan sakit dan nyeri), antipiretik (menurunkan demam), anti inflamasi serta anti koagulan. Aspirin juga merupakan salah satu obat yang paling sering digunakan di dunia. Karena aspirin dijual secara bebas dan tersebar luas di masyarakat untuk pengobatan sendiri, maka kemungkinan untuk terjadi keracunan aspirin akan lebih besar. Overdosis aspirin dapat terjadi secara akut maupun kronik (Katzung, 2011).

2.3.1 Mekanisme Aspirin Merusak Mukosa Lambung

Patofisiologi utama kerusakan gaster akibat NSAID adalah disrupsi fisiokimia pertahanan mukosa gaster dan inhibisi sistemik terhadap pelindung mukosa gaster melalui inhibisi aktivitas Cyclooxygenase (COX) mukosa gaster (Wallace & Vong, 2007). Selain menghambat COX dan penurunan produksi prostaglandin, aspirin menyebabkan kerusakan mukosa melalui ROS. ROS dimediasi oleh kerusakan mitokondria serta lipid, protein, dan oksidasi DNA yang menyebabkan apoptosis dan cedera mukosa (Suzuki, Inoue, dan Ra, 2010). Gangguan pencernaan yang dapat timbul dimulai dari dispepsia ringan dan nyeri ulu hati sampai ulser lambung dan duodenum (Price & Wilson, 2006). Efek samping tersebut muncul pada minggu-minggu pertama pemakaian dengan dosis besar yaitu 4 sampai 5 gram sehari (Brunton

et al., 2006) yang sering digunakan pada terapi reumatoid arthritis. Mekanisme aspirin dalam merusak mukosa lambung terdiri dari dua cara yaitu topikal dan sistemik (Katzung, 2011).

Efek topikal terjadi karena aspirin yang bersifat asam dan lipofilik, sehingga memudahkan obat masuk bersama H^+ dan terperangkap di dalam sel. Selanjutnya terjadi pembengkakan disertai proses inflamasi dan akan terjadi kerusakan sel epitel tersebut (Philipson dkk, 2008).

Peran faktor agresif seperti asam lambung dan pepsin akan memperberat lesi mukosa karena bertambahnya proses radang yang terjadi. Efek topikal ini akan diikuti oleh efek sistemik dalam bentuk hambatan produksi prostaglandin melalui jalur COX-1 dan COX-2 (Lichtenberger dkk, 2007).

Hambatan sintesis prostaglandin dari COX-1 oleh aspirin dapat mempengaruhi faktor defensif mukosa lambung (Robbins *et al.*, 2007). Penurunan kadar prostaglandin dari jalur COX-1 akan menurunkan produksi mukus yang menjaga mukosa dari faktor iritan. Penghambatan terhadap COX-1 tersebut akibatnya dapat mengubah permeabilitas sawar epitel lambung, dimana memungkinkan difusi balik asam lambung yang mengakibatkan kerusakan jaringan khususnya pembuluh darah. Histamin dikeluarkan, merangsang sekresi asam dan pepsin lebih lanjut dan meningkatkan permeabilitas kapiler terhadap protein. Mukosa menjadi edema dan sejumlah besar protein plasma dapat hilang. Mukosa kapiler dapat rusak mengakibatkan hemoragik intersisial dan perdarahan (Price & Wilson, 2006).

2.4 *Superoxide dismutase (SOD)*

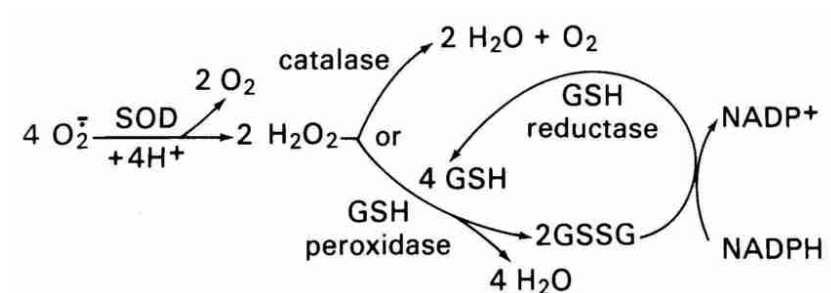
Pertahanan enzimatis terhadap spesies oksigen reaktif meliputi superoksida dismutase, katalase, dan glutathion peroksidase (Marks *et al.*, 2000).

Superoxide dismutase (SOD) merupakan salah satu antioksidan enzimatis. Superoksida adalah suatu radikal bebas yakni molekul yang memiliki elektron tak berpasangan. Oleh karena itu sangat reaktif dan reaktifitasnya dapat melukai molekul di dalam tubuh. Enzim SOD mengkatalis perubahan superoksida menjadi hidrogen peroksida dan oksigen. *Superoxide dismutate (SOD)* menjadi salah satu cara alternatif untuk meminimalkan kerusakan jaringan akibat radikal bebas (Nurhayati, 2011).

Enzim SOD melindungi sel-sel tubuh dan mencegah terjadinya proses peradangan yang diakibatkan oleh radikal bebas. Sebenarnya enzim ini telah ada dalam tubuh, namun memerlukan bantuan zat-zat gizi mineral seperti mangan (Mn), seng (Zn), dan tembaga (Cu) agar bisa bekerja (Winarsi, 2007).

Enzim SOD terdapat dalam semua organisme aerob, dan sebagian besar berada dalam tingkat subseluler (intraseluler). Organisme aerob selalu membutuhkan oksigen untuk hidupnya, namun dalam aktivitasnya dapat menimbulkan senyawa oksigen reaktif atau radikal bebas. Aktivitas SOD dapat ditetapkan dengan beberapa cara, namun sebagian besar pengukurannya dilakukan secara tidak langsung. Salah satu cara adalah dengan menggunakan sistem yang menghasilkan superoksida dan indikator. Selanjutnya, indikator

akan bereaksi dengan anion superoksida. Warna yang terbentuk diukur menggunakan spektrofotometer (Winarsi, 2007).



(Marks *et al.*, 2000)

Gambar 2.6
Pertahanan enzimatik terhadap cedera radikal bebas.

2.5 Rebamipide sebagai Terapi Farmakologis Ulkus Peptikum

Rebamipide adalah salah satu terapi *AEK* yang memiliki mekanisme kerja cukup kompleks sebagai obat gastroprotektif dan paling banyak diresepkan pada pasien di Jepang dan Korea. Rebamipide bekerja dengan meningkatkan prostaglandin endogen dan menekan radikal bebas (Fujioka, 2003)

Rebamipide adalah analog asam amino dari 2 (1H) -quinolinone. Rebamipide diperkenalkan dan digunakan sejak tahun 1980 untuk pengobatan gastritis erosif dan ulkus peptikum. Obat ini bekerja dengan menurunkan radikal oksigen, meningkatkan aliran darah, dan meningkatkan produksi prostaglandin pelindung di mukosa yang mempercepat proses penyembuhan. Rebamipide menjadi obat baru dan efektif sebagai obat dermatologists untuk pengobatan ulkus aphthous dan penyakit terkait (Kudur, 2013).

Mekanisme kerja dari rebamipide adalah dengan pertahanan sel yang ada dan penggantian jaringan yang hilang. Aksi pertahanan sel yang ada terjadi melalui peningkatan kandungan mukus, peningkatan konsentrasi PGE2 dan

PGI2 akibat penurunan dehidrogenase 15-hydroxyprostaglandin, peningkatan aliran darah mukosa melalui peningkatan nitrat aktivitas sintase oksida, penurunan ekspresi molekul adhesi neutrofil (CD11b / CD18), penghambatan sekresi TNF- α dengan menghambat sintesis inflamasi E-selectin dan memiliki efek radikal bebas pada spesies oksigen reaktif (Tanigawa *et al.*, 2011). Rebamipide membantu dalam penggantian jaringan yang hilang dengan meningkatkan ekspresi faktor pertumbuhan epidermal (EGF) dan reseptor EGF. EGF ini menyebabkan angiogenesis, peningkatan produksi jaringan granulasi, kolagen, dan epitelialisasi penyembuhan ulkus (Tanigawa *et al.*, 2011).

Rebamipide tidak hanya menghambat aktivasi dan mobilisasi dari neutrofil tetapi juga menghambat produksi anion superoksida. Rebamipide juga memiliki efek menghambat produksi radikal bebas dan lipid peroksidase, serta meningkatkan ekspresi protein MnSOD pada gaster dan epitel *small intestine*. Rebamipide diduga meningkatkan MnSOD melalui jalur *cAMP-responsive element binding protein-1* (CREB-1) atau jalur *activating transcription factor (ATF-1) like factor* (Nagano *et al.*, 2012).

Pasien yang menggunakan rebamipide mungkin mengalami efek samping yang tidak diinginkan seperti: sembelit, diare, mual, pruritus, dan kesulitan bernapas (Park *et al.*, 2007).

2.6 Lidah Buaya (*Aloe vera*)

2.6.1 Taksonomi dan Tata Nama Botani

Berdasarkan penggolongan tata nama botani, lidah buaya (Gambar 2.8) termasuk dalam klasifikasi sebagai kingdom *plantae*, subkingdom *viridiplantae*, kelas *magnoliopsida*, superorder *liliana*, famili *xanthorrhoeaceae*, genu *aloe* L dan spesies *aloe barbadensis miller* (*Aloe vera*) (Grace *et al.*, 2011).



(Kemenkes RI, 2016)

Gambar 2.7
Lidah buaya (*Aloe vera*)

2.6.2 Deskripsi Morfologi Lidah Buaya

Batang *Aloe barbadensis* Miller tidak terlihat jelas, namun jenis lidah buaya lainnya ada yang terlihat dengan tinggi lebih kurang 0,5 m (*Aloe perry* Baker), bahkan ada yang mencapai 3-5 m atau lebih. Daun lidah buaya merupakan daun tunggal berbentuk tombak dengan helaian memanjang berupa pelepah dengan panjang mencapai kisaran 40–60 cm dan lebar pelepah bagian bawah 5–13 cm dan tebal antara 2–3 cm. Daunnya berdaging tebal, tidak bertulang, berwarna hijau keabu-abuan dan mempunyai lapisan lilin di permukaan serta bersifat sukulen, yakni

mengandung air, getah dan lendir yang mendominasi daun. Bagian atas daun rata lebar dan bagian bawahnya membulat (cembung) (Furnawanthi, 2007).

Daun lidah buaya muda memiliki bercak berwarna hijau pucat sampai putih. Bercak ini akan hilang saat daun lidah buaya dewasa. Namun tidak demikian halnya dengan tanaman lidah buaya jenis kecil atau lokal. Sepanjang tepi daun berjajar gerigi atau duri yang tumpul dan tidak berwarna. Bunga lidah buaya berwarna kuning, merah tua hingga jingga atau merah terang. Bunga memiliki tangkai setinggi 25-40 cm (Furnawanthi, 2007).

2.6.3 Senyawa Aktif *Aloe vera*

Daun *Aloe vera* terdiri dari dua bagian utama yaitu kulit luar daun mengandung eksudat dan gel yang terdapat dibagian dalam daun. Gel *Aloe vera* tidak berwarna, tidak berasa, dan terdiri dari sel parenkim, sedangkan eksudat *Aloe vera* berwarna kuning dan berasal dari sel-sel yang terkait dengan bundel vaskular (Wongwerawinit, 2010).

Tabel 2.1 Kandungan Senyawa Aktif Lidah Buaya

Kelas	Senyawa
Antrakuinon	- Aloe-emodin, asam aloetat, anthranol, aloin A dan B (barbaloin), isobarbaloin, emodin, dan ester asam cinnamat
Karbohidrat	- Mannan murni, mannan terasetilasi, glukomannan terasetilasi, glukogalaktomannan, galaktan, galaktogalakturan, arabinogalaktan, galaktoglukoarabinomannan, zat pectin, xylan, dan selulosa
Kromon	- 8-C-glukosil-(2'-O-cinnamoil)-7-O-methylaloediol A, 8-C-glukosil-(S)-aloesol, 8-C-glukosil-7-O-methyl-(S)- aloesol, 8-C-glukosil-7-O-methylaloediol, 8-C-glukosilnoreugenin, isoaloeresin D, isorabaikromon, and neoaloesin A
Enzim	- Alkaline fosfatase, amilase, karboksipeptidase, katalase, cyclooxygenase, cyclooxygenase, lipase, oxidase, fosfoenolpiruvat, karboksilase, and superoksida dismutase (SOD)
Mineral inorganik	- Ca, Cl, Cr, Co, Fe, Mg, Mn, K, P, Na, dan Zn
Vitamin	- B1, B2, B6, C, E, dan asam folat
Zat campuran lain, termasuk senyawa organik dan lemak	- Asam arachidonat, asam γ -linolenat, steroid (campesterol, kolesterol, β -sitosterol, trigliserida, triterpenoid, gibberellin, lignin, kalium sorbat, β -carotene, dan kolin
Asam amino	- Alanin, arginin, asam aspartat, asam glutamat, glisin, histidin, hidroksiprolin, isoleusine leusin, lisin, methionin, fenilalanin, prolin, threonin, tirosin, and valin
Protein	- Lectin
Sakarida	- Mannosa, glukosa, L-rhamnosa, and aldopentosa

(Hamman, 2008)

2.6.3.1 Kandungan gel

Gel ini mengandung nilai nutrisi yang kaya, diantaranya adalah 18 jenis asam amino terutama leusin, lisin, valin, dan histidin, enzim seperti asam fosfatase, alkaline fosfatase, amilase, dehidrogenase laktat, lipase, enzim proteolitik, karboksipeptida, katalase, dan oksidase, vitamin-vitamin berupa vitamin C, B1, B2, B12, B6, vitamin A, niacin dan kolin, mineral-mineral berupa kalsium, besi, belerang, pospor, mangan, aluminium, magnesium, sodium, stronsium, silika, boron dan barium, karbohidrat polisakarida dan monosakarida berupa acetylated mannan, acetylated glucomannan, glucomannan, galaktogalakturan, glukogalaktomannan, galaktoglukoarabinomannan, arabinan, galaktan, d-glukosa, arabinosa, galaktosa dan xylosa, dan komponen spesifik

senyawa glikosida antrakuinon berupa aloin, barbaloin, asam aloetat dan emodin dalam kadar yang sangat kecil. Bahkan beberapa peneliti lain mengatakan bahwa gel *Aloe vera* ini mengandung stimulator biogenik untuk epitalisasi berupa heteroauksin, asam fenilindoasetat, glioksidiuresida dan alantoin (Wongwerawinit, 2010).

2.6.3.2 Kandungan eksudat

Kulit luar hijau daun berisi eksudat kuning, eksudat kuning tersebut mengandung glikosida anthraquinone konsentrasi tinggi berupa aloin, aloemodin dan barbaloin (Wongwerawinit, 2010).

2.6.3.3 Mekanisme Tindakan Penyembuhan

Lidah buaya dengan berbagai manfaat dalam senyawa kompleks dan senyawa aktif yang dikandungnya seperti polisakarida yang kaya dengan mannos, vitamin, mineral, dan hormon akan menurunkan jumlah ROS dan radikal bebas serta menstimulasi produksi hormon pertumbuhan. Peningkatan ROS berakibat pada penghambatan peroksidase lipid dan penghambatan kenaikan kadar *superoxyde dismutase* (SOD) (Gopinathan *et al.*, 2014).

Glukomanan, polisakarida kaya mannose, dan giberelin, hormon pertumbuhan, menstimulasi *Epidermal growth factor* (EGF), meningkatkan ekspresi dan berinteraksi dengan faktor pertumbuhan serta reseptornya, sehingga merangsang aktivitas dan proliferasi fibroblast serta migrasinya ke bagian yang erosif, yang selanjutnya secara signifikan meningkatkan sintesis kolagen dan proteoglikan pada terapi topikal dan oral *Aloe vera*. Aloe gel tidak hanya

meningkatkan konten kolagen dari luka tetapi juga mengubah komposisi kolagen (lebih tipe III) dan peningkatan derajat kolagen silang. Karena ini, kontraksi luka dipercepat dan meningkatkan kekuatan jaringan (Hamman, 2008).

Sebuah sintesis peningkatan asam hialuronat dan dermatan sulfat dalam jaringan granulasi dari penyembuhan luka setelah pengobatan oral atau topikal memiliki pernah dilaporkan. Selain itu, mukopolisakarida membantu dalam mengikat kelembaban ke dalam kulit. Aloe merangsang fibroblast yang memproduksi kolagen dan elastin serat membuat kulit lebih elastis dan lebih sedikit berkerut. Ini juga memiliki efek kohesif pada sel-sel epidermis mengelupas dangkal dengan tetap berpegang mereka bersama-sama, yang melembutkan kulit. Asam amino juga melembutkan sel kulit mengeras dan seng bertindak sebagai zat untuk mengencangkan pori-pori. Efek pelembab yang juga telah dipelajari dalam pengobatan kulit kering berhubungan dengan paparan di mana sarung tangan gel lidah buaya meningkatkan integritas kulit, mengurangi penampilan kerut halus dan mengurangi eritema. Ini juga memiliki efek anti-jerawat (Furnawanthi, 2007).

Efek antiseptik: Lidah buaya mengandung 6 agen antiseptik: lupeol, asam salisilat, nitrogen urea, asam cinnamonic, fenol dan belerang. Mereka semua memiliki tindakan penghambatan pada jamur, bakteri dan virus (Furnawanthi, 2007).

2.7 Tikus Putih (*Rattus norvegicus strain wistar*)

2.7.1 Taksonomi (*Rattus norvegicus strain wistar*)

Taksonomi tikus putih meliputi kingdom *animalia*, filum *chordata*, kelas *mammalia*, order *rodentia*, suborder *myomorpha*, famili *muridae*, genu *rattus*, spesies *norvegicus*, dan strain *wistar*.

2.7.2 Tampak Eksternal

Strain wistar adalah strain albino dari *Rattus norvegicus*.

Wistar memiliki karakteristik kepala yang lebar, telinga yang panjang, dengan ekor yang kurang dari panjang badan (Alexandru, 2011).

Mata tikus menonjol dengan bulu mata yang tumbuh dengan baik namun hanya bagian kornea yang terlihat. Telapak kaki memiliki 5 jari, jari pertama disebut pollex. Jantan memiliki durasi pertumbuhan lebih lama daripada betina. Betina berhenti tumbuh pada hari ke-85. Tikus memiliki kemampuan penyesuaian suhu yang baik dan penyesuaian efek dari berbagai agen kimia dalam tubuhnya (Vinerean, 2013).

2.7.3 Penggunaan (*Rattus norvegicus strain wistar*)

99% DNA tikus serupa dengan manusia, sehingga sering didapatkan keberhasilan dalam melakukan berbagai manipulasi genetik maupun eksperimen berbasis penyakit dan terapi (Alexandru, 2011). *Strain wistar* umumnya digunakan untuk penelitian dalam bidang nutrisi, onkologi, dan toksikologi (Vinerean, 2013).